

CYC 1

PI JP 50095273 A 19750729 (197604)*

PRAI JP 1974-1446 19731224

IC A61K000-00; C07D000-00

AB JP 50095273 A UPAB: 19930901

Isoxazoles (I): (R, R1 = Ph or pyridyl with or without substituents, R is not = R1) were prepared by reacting RCOCH2COR1 (II) with NH2OH or its acid salt or by reaction of RCO2R2 (R2 ester residue) with R1CMe:NOH (III). I have antiinflammatory and diuretic activities (no data). In an example, 1.0 g II R=2,4-(HO)(MeO)C6H3, R1=3pyridyl and 1.0 g NH2OH.HCl in pyridine were refluxed 1 hr. to give 64% of corresponding I. Also prepared from I R=2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3, R1=3pyridyl followed by hydrogenation over Pd. BuLi-hexane (10%, 15 ml) was added to 2.7 g III (R1=3pyridyl) in THF under N at 0 degree, the mixture stirred for 30 min., reacted with 3.92 g 2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3CO2Me in TH for 15 min., and refluxed 1 hr. with 10% HCl to give 43% the corresponding I.

FS CPI

FA AB

MC CPI: B07-E01; B12-D07; B12-G03

=> d max

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS (C) 2002 THOMSON DERWENT

AN 1976-06247X [04] WPIDS Full-text

TI 3,5-Disubstituted isoxazoles preparation- by reacting 1,3 diketones with hydroxylamine.

DC B03

PA (TANA) TANABE PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 50095273 A 19750729 (197604)*

PRAI JP 1974-1446 19731224

IC A61K000-00; C07D000-00

AB JP 50095273 A UPAB: 19930901

Isoxazoles (I): (R, R1 = Ph or pyridyl with or without substituents, R is not = R1) were prepared by reacting RCOCH2COR1 (II) with NH2OH or its acid salt or by reaction of RCO2R2 (R2 ester residue) with R1CMe:NOH (III). I have antiinflammatory and diuretic activities (no data). In an example, 1.0 g II R=2,4-(HO)(MeO)C6H3, R1=3pyridyl and 1.0 g NH2OH.HCl in pyridine were refluxed 1 hr. to give 64% of corresponding I. Also prepared from I R=2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3, R1=3pyridyl followed by hydrogenation over Pd. BuLi-hexane (10%, 15 ml) was added to 2.7 g III (R1=3pyridyl) in THF under N at 0 degree, the mixture stirred for 30 min., reacted with 3.92 g 2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3CO2Me in THF for 15 min., and refluxed 1 hr. with 10% HCl to give 43% the corresponding I.

FS CPI

FA AB

MC CPI: B07-E01; B12-D07; B12-G03

CMC UPB 19930924

M2 *01* M123 M113 M126 M116 M139 M149 M210 M211 M231 M270 M281 M311 M332
M321 M320 M280 M342 M340 M370 M391 F431 F620 G100 M532 M531 H401
H441 H541 H542 N000 M510 M22 P420 M540 P722 P723 M720 M413 M902

=> log h

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE TOTAL
ENTRY SESSION

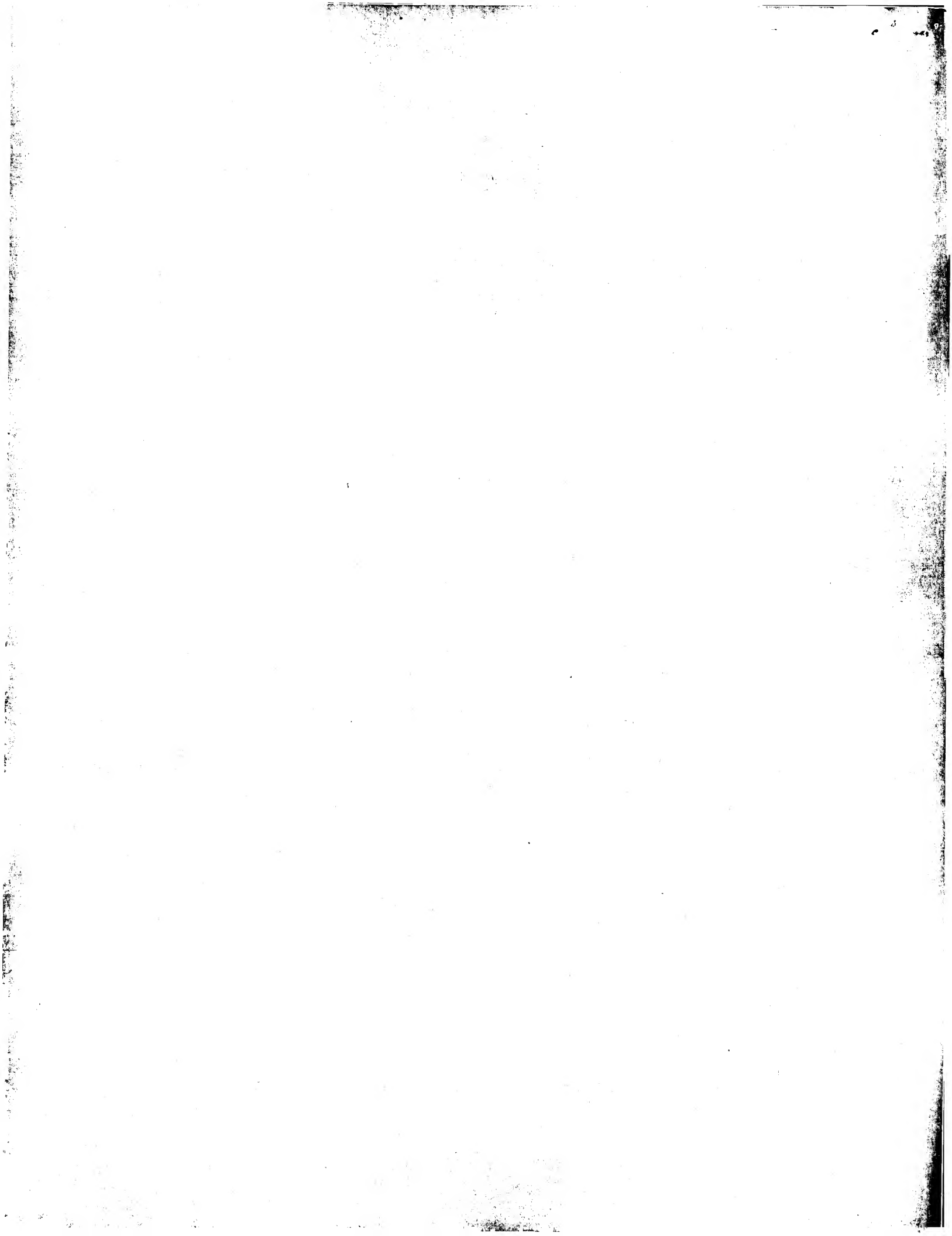
FULL ESTIMATED COST

2383 2412

SESSION WILL BE HELD FOR 60 MINUTES

STN INTERNATIONAL SESSION SUSPENDED AT 11:56:23 ON 25 NOV 2002

ABSTRACT
← of JP 50-95273





特 許

(特許法第30条ただし書)
の規定による特許出願

願 (ロ)

後記号なし

昭和48年12月24日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

東京都豊島区東池袋 2-3-2

伊藤 信夫 (ほか1名)

4. 特許出願人

郵便番号 541
大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地
(295) 田辺製薬株式会社
代表者 平林 忠雄

5. 代理人

郵便番号 532
大阪府大阪市東淀川区加島町962番地
田辺製薬株式会社内
(646) 弁理士 中嶋 正二

49-001446



明 細 書

発明の名称

3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、 R^1 及び R^2 は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基を表わす。)

で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体とヒドロキシルアミン又はその酸塩とを反応させることを特徴とする一般式



(但し、 R^1 及び R^2 は前記と同一意味を表わす。)

で示される3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法。

①特開昭 50-95273

④公開日 昭50.(1975) 7.29

②特願昭 49-1446

②出願日 昭48.(1973) 12.29

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号 7043 44

7006 44

6762 44

7043 44

⑤日本分類

161E431

161E342

301B4

301B52

⑤ Int. Cl?

C07D261/08

C07D413/04

A61K 31/44

A61K 31/42

(C07D413/04

C07D213/30

C07D261/08)

(C07D413/04

特許庁へつて

(2) 安息香酸エステル誘導体とアセチルピリジンオキシム誘導体とを反応させるか、又はアセトフェノンオキシム誘導体とピリジンカルボン酸エステル誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



(但し、 R^1 及び R^2 は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基を表わす。)

で示される3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



(I)

(但し、 R^1 及び R^2 は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基

を要する。)

で示される3,5-ジ置換イソオキサゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば上記目的化合物[I]は、(i)一般式



(但し、 R^1 及び R^2 は前記と同一意味を表わす)で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体とヒドロキシルアミン又はその酸塩とを反応させるか、又は(ii)一般式



(但し、 R^1 は前記と同一意味を表わし、 R^3 はエステル残基を表わす。)

で示される安息香酸エステル誘導体もしくはピリジンカルボン酸エステル誘導体もしくはピリジンカルボン酸エステル誘導体と、一般式



[I]を好収率にて得ることができる。また、本発明の(ii)方法によるイソオキサゾール閉環反応は、原料化合物[IV]に適當な溶媒中室温以下、より好ましくは0℃以下でメタル化剤を作用させてアルカリ金属塩となし、これにもう一方の原料化合物[II]を反応させてクライゼン縮合した後、酸で処理することにより目的化合物[I]を好収率にて得ることができる。

更に、3,5-ジ置換イソオキサゾール誘導体の製法としては、従来β-ジケトン類とヒドロキシルアミンとを反応させる方法が知られているが、この方法によると3位及び5位置換基が相互に入れかわった2種の異性体が生成するが、本発明方法によれば、従来法のような異性体の副生が全くなく、選択的に目的化合物を得ることができる。

かくして得られる目的化合物[I]は新規化合物であり、消炎作用及び利尿作用を有する有用な医薬化合物である。

尚、本発明の原料化合物[II]及び[IV]は例えば

特開 昭50-95273(2)

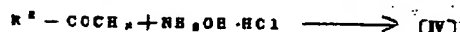
(但し、 R^3 は前記と同一意味を表わす。)

で示されるアセトフェノンオキシム誘導体もしくはアセチルピリジンオキシム誘導体とを反応させて製することができる。

上記原料化合物[II]としては、例えば R^1 が2-ヒドロキシ-4-アルコキシフェニル基、2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基であり、 R^2 がピリジル基である化合物等が使用できる。また原料化合物[II]としては、例えば R^1 が2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基、ピリジル基等であり、 R^3 がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等である化合物が使用でき、原料化合物[IV]としては、例えば R^4 が2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基、ピリジル基等である化合物が使用できる。

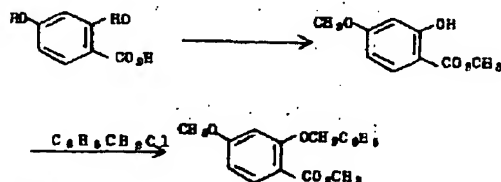
本発明の(ii)の方法によるイソオキサゾール閉環反応は、原料化合物[II]とヒドロキシルアミンもしくはその酸塩とを適當な溶媒中で加温及至加熱することにより好適に進行し、目的化合物

下記反応式で示す方法により製することができる。



(但し、 R^1 及び R^2 は前記と同一意味を表わし、 R^3 はエステル残基を表わす)

また、原料化合物[II]のうち例えば2-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステルは下記反応式で示す方法により製することができる。



実施例 1

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-プロパン-1,

3-ジオン 1.0 g 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 1.0 g をピリジン 15 ml に溶解し、還流下に 1 時間かく拌する。溶液を減圧下に留去し、残渣に水を加え析出物を口取し水洗後乾燥する。得られる粗結晶をエタノールに溶解し活性炭にて脱色処理後濃縮すると、5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状品として 0.6 g 得られる。mp. 230~232℃, 収率 64%。

実施例 2

(1) 1-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-プロパン-1,3-ジオン 3.5 g 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 3.5 g をピリジン 50 ml に溶解し、還流下に 1 時間かく拌する。溶液を減圧下に留去し、残渣に水を加え析出物を口取し、3% 水酸化ナトリウム液改いで水にて洗浄後乾燥する。これにクロロホルムを加え不溶物を除き、クロロホルムを留去する。残渣をエ

特開 昭50-95273 (3)

タノールより再結晶すれば、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状品として 20.1 g 得られる。mp. 154~156℃, 収率 60%。

(2) 5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾール 0.5 g をエタノール 200 ml に溶解し 10% パラジウム・炭素 0.2 g を加え接触還元を行なう。水素 36 ml を吸収後、10% パラジウム・炭素を口去し、口液を濃縮して得られる粗結晶をシリカゲルカラムクロマトにて精製後、更にエタノールより再結晶すれば、5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状品として 0.15 g 得られる。mp. 229~231℃, 収率 40%。本品の物理化学的性状は実施例 1 で得られた粗品のそれらに一致した。

実施例 3

3-アセチルピリジンオキシム 2.7 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を 0℃ に冷却し、塩素気流下にかく拌しつつ 10% ブチルリチウム-ヘキサノール溶液 15 ml を徐々に滴下する。さらに 0℃ で 30 分かく拌後、2-ベンジルオキシ-4-メトキシ-安息香酸メチル 3.9 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を滴下する。15 分間かく拌した後、10% 塩酸 100 ml を加えて 1 時間還流する。テトラヒドロフランを減圧下に留去し残渣を酢酸エチルで抽出する。抽出層を水洗、乾燥後濃縮を減圧下に留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製すれば、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールの粗結晶 2.22 g が得られる。収率 43%。本品はエタノールから再結晶すれば無色針状品として mp. 154~156℃ を示す。

実施例 4

2-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノンオキシム 2.71 g, 10% ブチルリチウム-ヘキサノール溶液 15 ml, ニコチン酸メチルエステル 1.37 g, テトラヒドロフラン 60 ml 及び 10% 塩酸 100 ml より、実施例 3 と同様に反応・後処理を行ない、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-イソオキサゾールの粗結晶 1.43 g を得る。収率 40%。本品はエタノールから再結晶すれば無色針状品として mp. 142~143℃ を示す。

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

5. 添附書類の目録

- (1) 願 書 制 本
(2) 明 細
(3) 責 任 状

6. 前記以外の発明者

埼玉県熊谷市国領6丁目11番地2号棟304号

田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司

特開 昭50-95273 (4)

自 発 手 続 補 正 書

昭和49年2月26日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示
昭和49年特許願第 1446 号
2. 発明の名称

3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地 (〒541)
(296) 田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司
代 表 者 平 林 忠 雄

4. 代 理 人
大阪府大阪市東淀川区加島町962番地 (〒532)
田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司 内
(846) 弁 理 士 中 嶋 正 二

5. 補正の対象
明細書の発明の詳細な説明の欄
6. 補正の内容
別紙の通り



補 正 の 内 容

庁内整理番号

1. 明細書第2頁最下行の
「但し、 R^1 及び Y 」を
「但し、 R^1 及び R^2 」に訂正する。
2. 同第3頁下から6行目（但し、構造式は全体で
1行と数える）の
「但し、 R^1 は」を
「但し、 R^2 は」に訂正する。
3. 同第3頁下から3～2行目（但し、構造式は全
体で1行と数える）の
「もしくはピリジンカルボン酸エステル誘導体」
を削除する。

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

⑤2日本分類

⑤1 Int. Cl²

C07D213/54
C07D261/08